

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07F 9/09
C07F 9/655

(45) 공고일자 1994년11월26일
(11) 공고번호 특1994-0011186

(21) 출원번호	특1987-0002392	(65) 공개번호	특1987-0010065
(22) 출원일자	1987년03월17일	(43) 공개일자	1987년11월30일
(30) 우선권주장	특허원 제91704/1986	1986년04월21일	일본(JP)
(71) 출원인	가오 가부시끼가이샤	마루다 요시오	

일본국 도쿄도 주오구 니혼바시카야바쵸 1쵸메 14반 10고

(72) 발명자
와카쓰끼 준야
일본국 와카야마켄 와카야마시 니시하마 1450
가도 도루
일본국 와카야마켄 와카야마시 니시하마 1450
마쯔나가 아끼라
일본국 와카야마켄 와카야마시 니시하마 1130
구로사끼 도미히로
일본국 오사까후 센난공 미사끼쵸 단나와 1465

(74) 대리인
신용길

심사관 : 박우근 (특자공보 제3818호)

(54) 인산 에스테르 및 그의 제조방법

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

인산 에스테르 및 그의 제조방법

[도면의 간단한 설명]

제 1 도는 실시예 1에서 얻은 도데실 글리시딜 인산 나트륨의 ¹H NMR 스펙트럼의 도표이며,

제 2 도는 실시예 1에서 얻은 도데실 글리시딜 인산 나트륨의 적외선 흡수 스펙트럼의 도표이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 인산 에스테르에 관한 것으로, 더 상세하게는 하기 일반식(1)의 인산 에스테르 및 그의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서, R¹은 수소 원자가 불소 원자로 치환되어도 좋은 탄소수 1내지 36의 직쇄 또는 측쇄의 알킬기 또는 알케닐기, 또는 탄소수 1 내지 15의 직쇄 또는 측쇄의 알킬기로 치환된 페닐기를 나타내고, R²은 탄소수 2 내지 3의 알킬렌기를 나타내고, n은 0 내지 30의 값을 나타내고, M은 수소원자, 알칼리 금속, 알칼리토금속, 암모늄, 알킬아민 또는 알칸올 아민을 나타낸다.

인지질은 분자 내에 소수성 부분과 친수성 부분을 갖는 양친매성(兩親媒性)화합물로 유화, 분산, 기포, 보습등의 기능을 나타내므로 화장품, 식품, 그리고 의약품에서 바이오 계면활성제로 광범위하게 사용되고 있다. 생체 내에서 인지질은 세포막의 구성 성분으로 세포 분말과 구획형성, 그리고 물질 운반의 다양한 기능을 갖고 있다. 최근에 인지질이 여러 생리학적 활성에서 중요한 역할을 담당한다

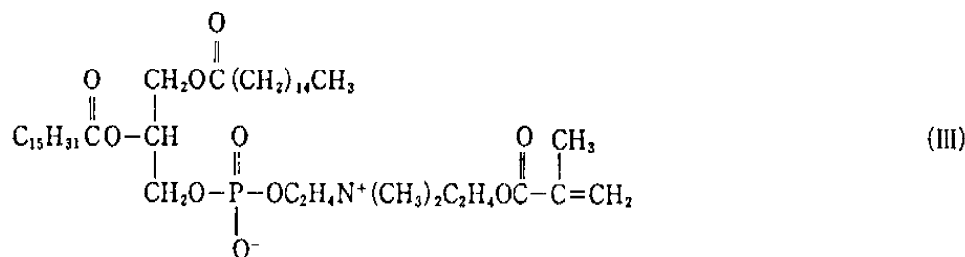
는 사실이 분명해졌다.

대부분의 경우 인지질은 소수성 부분과 친수성 부분이 인산 에스테르 결합으로 연결된 인산 디에스테르 구조를 갖는다. 더욱이, 친수성 부분은 인산기와 아미노기 또는 아미노산기를 갖는 베타인(betaine)구조, 또는 인산기, 비전하성 글리세리기 그리고 당기를 갖는 구조와 같이 복잡한 구조를 갖는다. 인지질의 성질은 친수성 부분의 구조에 따라 달라진다.

따라서, 인지질 또는 이의 유사물이 화학적으로 제조될 수 있다면, 화장품과 의약품 뿐만 아니라 다른 일반적인 공업 제품에도 광범위하게 응용될 수 있다. 인지질 또는 이의 유사물을 화학적으로 제조하려는 시도가 수 없이 이루어졌으나, 대부분 여러 단계의 반응을 필요로 하여 목적 화합물을 저수율로만 얻을 수 있었으므로 공업적인 생산은 성공하지 못하였다[참조 : Bear et al., J.Amer.Chem.Soc., 72, 942(1950)]. 따라서, 인지질 유사화합물을 공업적으로 용이하게 제조하는 방법의 개발이 요구되었다. 더욱이 친수성 부분에서 인산기 이외의 예를 들어 아미노기와 아미노산기를 쉽게 도입할 수 있는 전구물질(precursor)을 공업적으로 제조할 수 있으면 다양한 인지질 유사화합물을 제조하는 것이 가능해진다.

한편, 폴리머 화합물에 인산기 부분의 특성들을 부여하기 위해서 폴리머 분야에서 많은 연구가 이루어졌다. 더 상세하게 말하면, 폴리머화할 수 있는 기를 갖는 인 함유 화합물을 모노머로 사용하여 폴리머화하는 방법과 폴리머 화합물을 인 함유 화합물을 변형시키는 방법이 광범위하게 연구되었다.

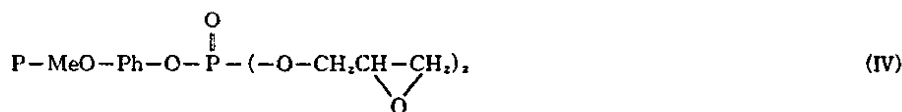
세포막이 인지질 분자의 물리적 성질, 또는 소수성과 친수성기를 모두 갖는 양친매성 화합물 특유의 자기 조직화(self-organizing)성질로 인해 질서있게 배열되어 있는 이분자 인지질 막인 사실이 분명해졌다. 2중막 필름 베시클(bilayer film vesicle (liposome))을 인위적으로 제조하여 생체막의 모델 또는 마이크로캡슐로 응용하기 위한 연구가 이루어졌다. 또한, 고분자로 변환되는 2분자막 구조 즉, 폴리머화할 수 있는 소수성 또는 친수성기를 갖는 인지질 유사 화합물이 제조되었다. 예를 들어, 레겐등은 하기식(III)의 화합물을 제조하였다[J.Amer.Chem.Soc., 105, 2975(1983)]



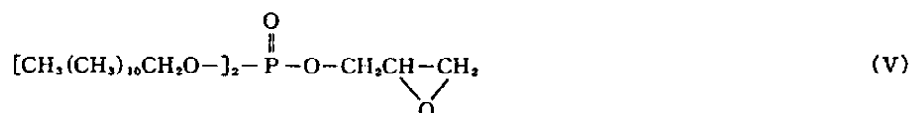
그러나, 상기 물질은 여러 단계의 반응으로 제조되므로 공업적인 생산이 곤란하다.

글리시딜기는 폴리머화될 수 있을뿐 아니라, 예컨대 아미노기, 카르복실기 같은 여러 종류의 기와 부가물을 만드는 반응성이 높은 작용기이다. 글리시딜기를 인산기 내에 도입할 수 있다면 얻어지는 생성물은 모노머로서의 인 화합물로 뿐만 아니라, 폴리머의 변형제로도 작용한다. 더욱이, 글리시딜기를 갖는 인 화합물이 인지질 같은 양친매성 구조를 갖는다면, 상술한 인지질 유사화합물을 제조하는데 중요한 전구물질로 변환될 수 있으며, 폴리머화기를 갖는 인지질 유사화합물 또는 이의 전구물질로 사용될 수 있다.

그러나, 2몰의 글리시딜기가 인산 모노에스테르에 결합된 화합물, 즉 리즈폴로첸스키등에 의해 제조된 하기 식(VI)의 화합물[Izv.Akad.Nauk SSSR,Ser.Khim., (9), 2006(1967)]과 1몰의 글리시딜기가 인산디에스테르에 결합된 화합물, 즉 무라체크등에 의해 제조된 하기 식(V)의 화합물[Tenside Detergents, 21, #4, 194(1984)]을 포함하여 글리시딜기를 갖는 극히 소수의 인산 에스테르만이 지금까지 알려져 있다.



상기식에서, Ph은 페닐기를 나타낸다.



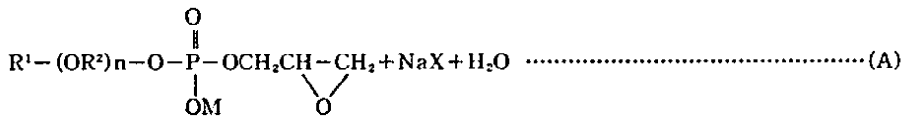
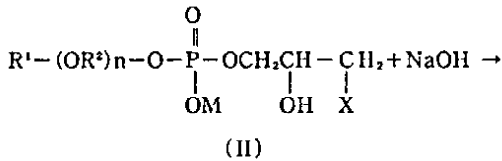
상기 화합물은 친수성기로 작용하는 인산기를 갖지 않는다. 그러므로, 상기 화합물들은 상술한 모든 부분 즉 소수성기, 친수성기로 작용하는 인산기 그리고 글리시딜기를 갖지 않으므로 인지질 유사화합물의 전구물질이 될 수 없다.

이러한 상황 하에서 본 발명자들은 광범위한 연구를 한 결과, 특정한 기를 갖는 인산 에스테르가 염기 화합물과 반응하면 소수성기, 친수성기로 작용하는 인산기 그리고 글리시딜기를 갖는 화합물이 제조되며, 얻어지는 인산 에스테르는 모노머로 작용할 수 있고, 폴리머의 활성 부위와 반응할 수 있으므로 인산 에스테르기를 폴리머에 도입할 수 있다는 사실을 발견하였다. 또한 인산 에스테르는 아민 화합물, 아미노산 또는 당과 반응하여 다양한 인지질 유사화합물로 변환될 수 있는 전구물질이 될 수 있다는 사실도 발견하였다.

따라서, 본 발명은 식(1)의 신규 인산 에스테르 및 이를 제조하는 신규의 방법을 제공하는 것이다.

본 발명에 의한 식(1)의 인산 에스테르에서, R¹이 수소원자가 불소원자로 치환되어도 좋은 탄소수 1 내지 36의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 또는 알케닐기, 또는 탄소수 1 내지 15의 직쇄 또는 측쇄의 알킬기로 치환된 페닐기를 나타낸다. 알킬알케닐 또는 페닐기의 예로 메틸, 에틸, 부틸, 옥틸, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 옥타데실, 도코실, 테트라코실, 트리아콘틸(triacontyl), 2-에틸헥실, 2-옥틸도데실, 2-도데실헥사데실, 2-테트라데실옥타데실, 모노메틸-측쇄의-이소스타에릴, 트리데카플루오로옥틸, 헵타데카플루오로도데실, 헤네이코사플루오로도데실, 펜타코사플루오로테트라데실, 노나코사플루오로헥사데실, 트리트리아콘타플루오로옥타데실, 2-펜타플루오로에틸헵타플루오로헥실, 2-트리데카플루오로헥실트리데카플루오로도데실, 2-헵타데카플루오로옥틸헵타데카플루오로도데실, 2-헤네이코사플루오로데실헤네이코사플루오로테트라데실 2-펜타코사플루오로도데실펜타코사플루오로헥사데실, 2-노나코사플루오로테트라데실노나코사플루오로옥타데실, 옥테닐, 데세닐, 도데세닐, 테트라데세닐, 헥사데세닐, 옥타데세닐, 도코세닐, 테트라코세닐, 트리아콘테닐, 노닐페닐 등을 들 수 있다. 이 중에서, 탄소수 8 내지 36의 기가 계면활성과 자기 조직화기능의 측면에서 바람직하다.

본 발명의 인산 에스테르(1)는 예를 들어 하기 반응식으로 나타내어지는 신규 방법에 의해 제조될 수 있다.



(1)

상기식에서, R¹, R², M 그리고 X는 전술한 바와 같다. 다만 M이 수소원자인 경우, 반응식(A)에서 NaOH가 1당량 더 필요하다.

상기 반응식(A)에서 일반식(II)의 인산 에스테르는 공지의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 적당한 R¹과 R²기를 갖고 있는 매우 순수한 인산 모노에스테르의 1가 알칼리 금속염을 에피할로히드린과 반응시키면 에스테르를 얻는다.

더욱이 인산 에스테르는 적당한 R¹과 R²기를 갖고 있는 유기 히드록시 화합물 1몰과 3-할로-1,2-프로판디올 1몰을 옥시염화인 1몰과 반응시킨후, 가수분해하여 얻을 수 있다.

이 반응에 사용하는 용매로는 극성용매가 바람직하며, 그의 예로서는 물, 메틸 알코올, 에틸 알코올 등이 있다.

반응온도는 -30 내지 100℃의 범위이다. 생성물과 용매로 사용한 물 또는 알코올이 반응하는 것을 방지하기 위하여 낮은 온도, 즉 -10내지 50℃에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다.

염기화합물로는 반응식(A)에서 사용한 수산화나트륨 이외에 수산화 칼륨 같은 수산화 알칼리 금속 수산화 칼슘 같은 수산화 알칼리 토금속 그리고 유기 아민 화합물을 사용할 수 있다. 이 중에서, 수산화 나트륨과 수산화 칼륨이 바람직하다. 사용량은 일반적으로, 일반식(II)의 화합물의 분량에 대해 동몰량 또는 그 보다 약간 많은 양을 사용한다. 반응은 반응식(A)에서와 같이 정량적으로 수행된다. 반응식(A)의 일반식(II)의 화합물에서 M이 수소원자인 경우 염기 화합물이 1당량 더 필요하다는 사실을 주지하여야 한다.

반응식(A)에서, 2차적으로 염이 생성되지만, 반응 생성물을 목적에 따라 그대로 본 발명의 화합물로 사용할 수도 있다. 그러나, 염을 제거하기 위해서는 반응을 에탄올 중에서 수행하여 염을 침전시킨 후 여과하여 분리할 필요가 있다.

본 발명의 인산 에스테르(1)가 예를 들어, 하기 반응식(B)과 같이 아민 화합물과 반응하면, 기존의 방법으로는 공업적으로 염기 곤란하였던 분자내에 4차 암모늄기를 갖는 인지질, 즉 친수성 부분으로 인산기와 암모늄기를 갖는 베타인 구조의 양친매성 화합물을 용이하게 얻을 수 있다. 유사한 방법으로, 다른 여러 종류의 아민 화합물과 다른 산성의 수소원자를 갖는 화합물과의 반응에서 다양한 인지질 유사 화합물과 다양한 인산에스테르를 유도할 수 있다. 글리시딜기 자체의 중합성 또는 폴리머와의 반응성은 모노머와, 폴리머 그리고 단백질의 변형제로서의 효용성을 확실하게 하여 준다.

반응식(B)에서, 본 발명의 인산 에스테르(1)와 반응하는 아민 화합물의 R³, R⁴ 또는 R⁵를 폴리머화기를 갖도록 적절히 선택하면, 일반식(III)에서와 같이 유사 베타인 구조를 갖는 인지질 유사 모노머 구조를 갖는 화합물, 즉 소수성 부분, 인산기와 아미노기를 갖고 친수성 부분으로 작용하는 베타인 구조, 그리고 폴리머화 할 수 있는 부분을 갖는 화합물을 용이하게 얻을 수 있다.

[원소분석]

실측치(%) : C ; 55.90, H ; 9.39, P ; 7.8

계산치(%) : C ; 56.99, H ; 9.56, P ; 7.7

[실시예 3]

부틸 2-히드록시-3-클로로프로필 인산 나트륨 50g(0.19몰)을 반응기에 넣고, 에탄올 1000ml를 가한 후, 70℃로 가열 교반하여 균일한 혼합물을 얻는다. 반응 시스템을 실온으로 냉각시키고, 0.0021몰/g 수산화 나트륨-에탄올 용액 88.6g(0.19몰)을 서서히 가하고, 온도를 유지하면서 3시간 동안 교반한다. HPLC 분석에서 출발 물질의 피크가 사라지고, 얻어진 생성물의 피크가 나타난 사실을 알 수 있다. 생성된 NaCl 침전을 여과하여 제거하고, 에탄올을 감압증류하여 제거하면 부틸 글리시딜 인산 나트륨 43g(수율 : 100%)이 얻어진다.

[원소분석]

실측치(%) : C ; 35.52, H ; 5.96, P ; 13.0

계산치(%) : C ; 36.22, H ; 6.08, P ; 13.3

[실시예 4]

트리옥시에틸렌도데실 에테르 2-히드록시-3-클로로프로필 인산 나트륨 50g(0.097몰)을 반응기에 넣고, 에탄올 1000ml를 가한 후, 80℃로 가열 교반하여 균일한 혼합물을 얻는다. 반응 시스템을 30℃로 냉각시키고, 0.0002몰/g 수산화 나트륨-에탄올 용액 44.3g(0.097몰)을 서서히 가하고, 온도를 유지하면서 4시간 동안 교반한다. HPLC 분석에서 출발 물질의 피크가 사라지고, 얻어진 생성물의 피크가 나타난 사실을 알 수 있다. 생성된 NaCl 침전을 여과하여 제거하고 에탄올을 감압증류하여 제거하면 트리옥시에틸렌도데실 에테르 글리시딜 인산 나트륨 46g(수율 : 99%)이 얻어진다.

[원소분석]

실측치(%) : C ; 51.87, H ; 8.71, P ; 6.4

계산치(%) : C ; 52.93, H ; 8.88, P ; 6.5

[실시예 5]

노닐페닐 2-히드록시-3-클로로프로필 인산나트륨 50g(0.12몰)을 반응기에 넣고, 에탄올 1000ml를 가한 후, 80℃로 가열 교반하여 혼합물을 얻는다. 반응 시스템을 30℃로 냉각시키고, 0.0022몰/g 수산화 나트륨-에탄올 용액 53.0g(0.12몰)을 서서히 가하고, 온도를 유지하면서 4시간 동안 교반한다. HPLC 분석에서 출발 물질의 피크가 사라지고, 얻어진 생성물의 피크가 나타난 사실을 알 수 있다. 생성된 NaCl 침전을 여과하여 제거하고, 에탄올을 감압증류하여 제거하면 노닐페닐 글리시딜 인산나트륨 45g(수율 : 98%)이 얻어진다.

[원소분석]

실측치(%) : C ; 54.11, H ; 7.58, P ; 7.8

계산치(%) : C ; 55.10, H ; 7.71, P ; 7.9

[실시예 6]

헵타데카플루오로도데실 2-히드록시-3-클로로프로필 인산 나트륨 50g(0.073몰)을 반응기에 넣고, 에탄올 1000ml를 가한 후, 70℃로 가열 교반하여 균일한 혼합물을 얻는다. 반응 시스템을 30℃로 냉각시키고, 0.0018몰/g 수산화 나트륨-에탄올 용액 40.5g(0.073몰)을 서서히 가하고, 온도를 유지하면서 4시간 동안 교반한다. HPLC 분석에서 출발 물질의 피크가 사라지고 얻어진 생성물의 피크가 나타난 사실을 알 수 있다. 생성된 NaCl 침전을 여과하여 제거하고, 에탄올을 감압증류하여 제거하면 헵타데카플루오로도데실 글리시딜 인산 나트륨 47g(수율 : 99%)이 얻어진다.

[원소분석]

실측치(%) : C ; 25.80, H ; 1.90, F ; 45, P ; 4.4

계산치(%) : C ; 26.24, H ; 1.91, F ; 47, P ; 4.5

[실시예 7]

옥타데세닐 2 - 히드록시 -3-클로로프로필 인산 나트륨 50g(0.11몰)을 반응기에 넣고, 에탄올 1000ml를 가한 후 70℃로 가열 교반하여 균일한 혼합물을 얻는다. 반응 시스템을 30℃로 냉각시키고, 0.0018몰/g 수산화나트륨-에탄올 용액 60.0g(0.11몰)을 서서히 가하고, 온도를 유지하면서 4시간 동안 교반한다. HPLC 분석에서 출발 물질의 피크가 사라지고, 얻어진 생성물의 피크가 나타난 사실을 알 수 있다. 생성된 NaCl 침전을 여과하여 제거하고, 에탄올을 감압증류하여 제거하면 옥타데세닐 글리시딜 인산나트륨 46g(수율 : 100%)이 얻어진다.

[원소분석]

실측치(%) : C ; 58.04, H ; 9.30, P ; 7.2

계산치(%) : C ; 59.14, H ; 9.45, P ; 7.3

[실시예 8]

헵타데카플루오로데실 2-히드록시-3-클로로프로필 인산나트륨 20g(0.030몰)을 반응기에 넣고, 에탄올 100ml를 가한 후, 70℃로 가열 교반하여 균일한 혼합물을 얻는다. 반응 시스템을 30℃로 냉각시키고, 0.0018몰/g 수산화 나트륨-에탄올 용액 16.9g(0.030몰)을 서서히 가하고, 온도를 유지하면서 4시간 동안 교반한다. HPLC 분석에서 출발물질의 피크가 사라지고, 얻어진 생성물의 피크가 나타난 사실을 알 수 있다. 생성된 NaCl 침전을 여과하여 제거하고, 에탄올을 감압증류하여 제거하면 헵타데카플루오로데실 글리시딜 인산 나트륨 18.7g(수율 : 99%)이 얻어진다.

[원소분석]

실측치(%) : C ; 24.96, H ; 1.40, F ; 51, P ; 5.0

계산치(%) : C ; 25.10, H ; 1.46, F ; 52, P ; 5.0

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)으로 나타내는 에스테르



상기식에서, R¹은 수소원자가 불소원자로 치환되어도 좋은 탄소수 1 내지 36의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 또는 알케닐기, 또는 탄소수 1 내지 직쇄 또는 측쇄의 알킬기로 치환된 페닐기를 나타내고, R²는 탄소수 2내지 3의 알킬렌기를 나타내며, n은 0내지 30의 값을 나타내고, M은 수소원자, 알칼리금속, 알칼리토금속, 암모늄, 알킬아민 또는 알칸올 아민을 나타낸다.

청구항 2

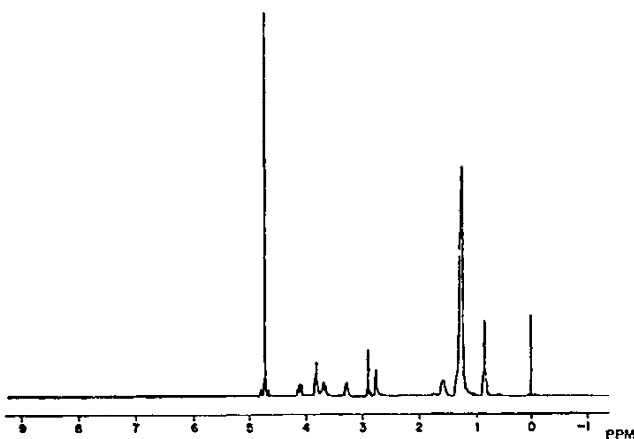
하기 일반식(II)의 인산 에스테르와 염기 화합물을 반응시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 인산 에스테르의 제조방법.



상기식에서, R¹은 수소원자가 불소원자로 치환되어도 좋은 탄소수 1 내지 36의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 또는 알케닐기, 또는 탄소수 1 내지 직쇄 또는 측쇄의 알킬기로 치환된 페닐기를 나타내고, R²는 탄소수 2내지 3의 알킬렌기를 나타내며, n은 0내지 30의 값을 나타내고, M은 수소원자, 알칼리 금속 또는 알칼리토금속, 암모늄, 알킬아민 또는 알칸올 아민을 나타낸다. X는 할로겐 원자를 나타낸다.

도면

도면1



도면2

